



⑯ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑯ Patentschrift
⑩ DE 100 56 181 C 1

⑮ Int. Cl. 7:
A 61 J 1/16
A 01 N 1/02

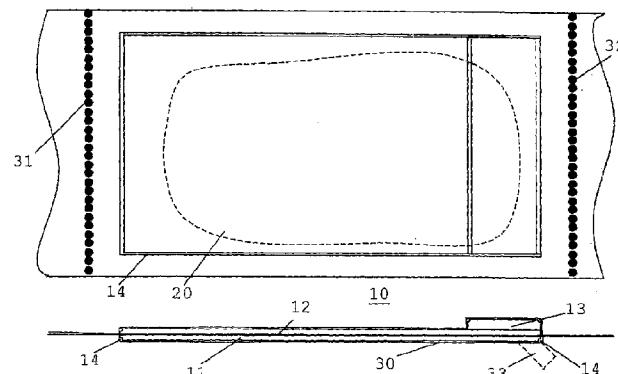
Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

⑯ Patentinhaber:
Hiberna AG, 97232 Giebelstadt, DE
⑯ Vertreter:
v. Bezold & Sozien, 80799 München

⑯ Erfinder:
Eck, Michael, 97074 Würzburg, DE
⑯ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
gezogene Druckschriften:
DE 44 37 091 A1
US 49 94 021

⑯ Blutbeutel-Kassette, Blut-Kryokonserve und Verfahren zu deren Herstellung

⑯ Bei einer Blutbeutel-Kassette (10) für die Kryokonservierung von Blutproben, die zwei Kassettenplatten (11, 12), die im zusammengesetzten Zustand eine Aufnahme für einen Blutbeutel (20) darstellen, und eine Halterungseinrichtung umfasst, die die Kassettenplatten zusammenhält, wird die Halterungseinrichtung durch eine flexible Außenhülle (30) gebildet, die die Kassettenplatten (11, 12) umschließt. Es wird auch ein Verfahren zur Herstellung einer Blut-Kryokonserve mit einer derartigen Blutbeutel-Kassette beschrieben.



DE 100 56 181 C 1

DE 100 56 181 C 1

[0001] Die Erfindung betrifft eine Blutbeutel-Kassette, insbesondere die Gestaltung einer Blutbeutel-Kassette für die Kryokonservierung von Blutproben, eine Blut-Kryokonserve und Verfahren zur Herstellung bzw. Gestaltung einer derartigen Blutbeutel-Kassette oder Blut-Kryokonserve.

[0002] Die manuelle Herstellung von Blut-Kryokonserven aus Voll-Blutspenden ist allgemein bekannt. Gemäß der schematischen Illustration in Fig. 2 wird bei der bekannten Technik ein Kunststoffbeutel 20' mit der Blutspende in eine Blutbeutel-Kassette 10' eingelegt. Die in Drauf- und Seitenansichten gezeigte herkömmliche Blutbeutel-Kassette 10' wird durch zwei Kassettenplatten 11', 12' gebildet, die im zusammengesetzten Zustand eine Aufnahme für den Blutbeutel 20' bilden. Die Kassettenplatten bestehen gewöhnlich aus Metall und sind zusätzlich mit (nicht gezeigten) Mitteln zur Handhabung bei der Kryokonservierung ausgestattet. Die Kassettenplatten bilden einen Container, der dem Blutbeutel beim Einfrieren eine definierte Form gibt und die Blutspende im tiefgefrorenen Zustand gegen mechanische Beschädigungen schützt. Die Form des Containers ist so ausgelegt, dass die Blutspende im Blutbeutel 20' eine schichtförmige Gestalt besitzt, die ein schnelles, homogenes Durchfrieren der Blutkonserve gewährleistet.

[0003] Die Kassettenplatten 11', 12' der herkömmlichen Blutbeutel-Kassette 10' werden mit einer Halterungseinrichtung 30' zusammengehalten, die zwei seitlich verschraubte Klammern (oder Bügel) 31', 32' umfasst. Zur Kryokonservierung einer Blutspende wird diese im Blutbeutel 20' zwischen die Kassettenplatten 11', 12' eingelegt. Danach werden die Klammern 31', 32' aufgesetzt und verschraubt. Anschließend erfolgt die eigentliche Kryokonservierung durch Eintauchender Blutbeutel-Kassette 10' in ein Stickstoffbad.

[0004] Die herkömmliche Blutbeutel-Kassette 10' besitzt die folgenden Nachteile. Die Klammern 31', 32' sind in Bezug auf die Handhabung der Kassette und in Bezug auf das Konservierungsergebnis nachteilig. Es stellt einen, insbesondere mit Blick auf eine Automatisierung der Kryokonservierung, relativ großen Aufwand dar, die Klammern 31', 32' zuverlässig und positionsrichtig anzubringen und zu verschrauben. Des Weiteren wird die Homogenität des Einfriervorgangs durch die Klammern 31', 32' beeinträchtigt. Die zwischen den Klammern befindlichen Teile stören die Homogenität des Einfriervorgangs, was sich nachteilig auf die Überlebenschancen der kryokonservierten roten Blutkörperchen auswirkt. Nachteilig ist auch, dass die Handhabung der Blutbeutel-Kassette bei Entnahme der Blutkonserve im eingefrorenen Zustand wegen vereister Klammern erschwert werden kann.

[0005] Ein weiterer Nachteil der herkömmlichen Blutbeutel-Kassette 10' besteht in der eingeschränkten Sicherheit bei der Handhabung des Blutbeutels. Wird dieser bspw. beim Einlegen in die Kassette 10' oder beim Einfrieren durch eine Verspannung verletzt, so kann es nach dem Auftauen zum Austritt oder vollständigen Verlust der Blutspende kommen. Außerdem können Teile der Kryokonservierungsanlage mit dem austretenden Blut kontaminiert werden. Derartige Kontaminationen sind insbesondere im Rahmen einer automatisierten Blutbank unbedingt auszuschließen.

[0006] Ein weiterer Nachteil betrifft die herkömmlichen Blutbeutel-Kassetten 10' an sich. Da sowohl die Kassettenplatten 11', 12' als auch die Klammern 31', 32' üblicherweise aus Metall bestehen, kommt es beim Einfriervorgang in flüssigem Stickstoff zum Leidenfrost-Phänomen. Zu diesem Phänomen kommt es an der Kontaktfläche zweier nicht-gasförmiger Stoffe dann, wenn die Temperatur des wärmeren

Stoffes (hier: der Kassettenplatten etwa bei Raumtemperatur) die Siedetemperatur des kälteren Stoffes (hier: flüssiger Stickstoff, $T_S = -195.8^\circ\text{C}$) weit übersteigt. Auf der Außenseite der Kassettenplatten bildet sich eine dünne wärmedämmende Schicht aus dampfförmigem Stickstoff, die ein schnelles und homogenes Durchfrieren der Blutspende behindert.

[0007] Aus EP 0 457 782 ist eine Blutbeutel-Kassette für Blutproben bekannt, bei der die Kassettenplatten mit seitlich angebrachten Klammern gehalten werden. Diese Kassette besitzt jedoch auch die genannten Nachteile hinsichtlich der Handhabung der seitlichen Klammern, insbesondere beim automatisierten Betrieb, und hinsichtlich der Ausbildung des Leidenfrost-Phänomens.

[0008] In DE-OS 44 37 091 wird ein Friercontainer zum Tieffrieren von in plastischen Beuteln befindlichen Suspensionen lebender Zellen beschrieben. Der Container trägt zur Verbesserung des Wärmeübergangs von der Umgebung auf den Behälter eine mikroporöse Schicht. Die mikroporöse Schicht soll insbesondere das Leidenfrost-Phänomen verhindern. Es hat sich jedoch gezeigt, dass diese beabsichtigte Wirkung nur eingeschränkt erzielt wird. Des Weiteren stellt die mikroporöse Schicht einen Nachteil in Bezug auf die Containerreinigung dar.

[0009] Weitere Kassetten- und Rahmenhalterungen für Blutbeutel-Gefrierkonserven sind aus DE-PS 197 46 610, US-PS 4994021, WO 95/09597 und WO 97/31609 bekannt.

[0010] Die Aufgabe der Erfindung ist es, eine verbesserte Blutbeutel-Kassette für die Kryokonservierung von Blutproben bereitzustellen, mit der die genannten Nachteile herkömmlicher Kassetten überwunden werden können. Die erfindungsgemäße Blutbeutel-Kassette soll insbesondere eine leicht handhabbare Halterung für die Kassettenplatten bilden, eine hohe Sicherheit beim Umgang mit den Blutspenden ermöglichen und die Homogenität des Einfriervorganges verbessern. Die Aufgabe der Erfindung ist es auch, ein verbessertes Verfahren zur Herstellung einer Blut-Kryokonserve anzugeben, das insbesondere ein homogenes Einfrieren und eine sichere Handhabung von Blutspenden in automatisierten Kryokonservierungsanlagen erlaubt.

[0011] Diese Aufgaben werden mit einer Blutbeutel-Kassette, einer Blut-Kryokonserve und einem Verfahren mit den Merkmalen der Patentansprüche 1, 8 und 9 gelöst. Vorteilhafte Ausführungsformen der Erfindung ergeben sich aus den abhängigen Ansprüchen.

[0012] Die Grundidee der Erfindung ist es, eine Blutbeutel-Kassette, die an sich wie die herkömmliche Kassette zwei Kassettenplatten aufweist, mit einer neuartigen Halterungseinrichtung zu versehen, die durch eine flexible Außenhülle gebildet wird, mit der die Kassettenplatten zusammengehalten werden. Die Außenhülle besteht vorzugsweise aus einer Kunststofffolie, die die Kassettenplatten umschließt. Gemäß einer ersten Ausführungsform der Erfindung wird die Außenhülle durch einen die Kassettenplatten umgebenden Beutel gebildet. Bei einer zweiten Ausführungsform der Erfindung ist jede Kassettenplatte in einer eigenen Plattenhülle angeordnet, wobei die Plattenhüllen an ihren äußeren Rändern so miteinander verbunden werden, dass sie gemeinsam die Außenhülle bilden, die die Kassettenplatten zusammenhält.

[0013] Der Übergang von den herkömmlichen Klammern oder Schrauben zur Halterung der Kassettenplatten mit der flexiblen Außenhülle besitzt eine Reihe von Vorteilen. So wird die Anbringung der Halterungseinrichtung in Form einer flexiblen Außenhülle, insbesondere in automatisierten Kryokonservierungsanlagen, erheblich vereinfacht. Die Außenhülle umschließt die gesamte Kassette, so dass ohne weitere Maßnahmen eine inhomogene Kraftausübung auf die

Kassettenplatten vermieden wird. Inhomogene Temperaturgradienten beim Einfrieren oder Auftauen werden vermieden. Schließlich bildet die flexible Außenhülle auch eine Sicherung gegen das eventuelle Austreten einer Blutprobe aus dem Blutbeutel. Falls die Außenhülle aus einem Kunststoffmaterial gebildet wird, ist auch das genannte Problem des Leidenfrost-Phänomens gelöst. Auf der Kunststoffoberfläche bildet sich keine Dampfschicht.

[0014] Gemäß einer bevorzugten Ausführung der Erfindung bildet die Außenhülle, ggf. in Zusammenwirkung mit den Kassettenplatten, einen evakuierten Beutel oder eine evakuierte Kassette. Unter Wirkung des äußeren Luftdruckes liegt bei der o. g. ersten Ausführungsform die Außenhülle gleichmäßig auf den Kassettenplatten auf, so dass diese zusammengedrückt werden. Bei der o. g. zweiten Ausführungsform ist die ganze Kassette evakuiert, so dass die Kassettenplatten durch den äußeren Luftdruck unmittelbar zusammengedrückt werden.

[0015] Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung einer Blut-Kryokonservierung, das sich insbesondere dadurch auszeichnet, dass ein Blutbeutel mit einer Blutspende zwischen den Kassettenplatten einer Blutbeutel-Kassette angeordnet und zu deren gegenseitigen Fixierung eine flexible Außenhülle verwendet wird. Die flexible Außenhülle wird bei der o. g. ersten Ausführungsform über die Kassettenplatten gestreift, so dass diese zusammenhalten. Bei der o. g. zweiten Ausführungsform wird die Außenhülle durch die Kassettenhüllen gebildet, die an deren Rändern zur gegenseitigen Fixierung miteinander z. B. verklebt oder verschweißt werden. Besonders vorteilhaft ist es, wenn vor dem Einfrieren eine Evakuierung der Außenhülle bzw. der Kassette erfolgt.

[0016] Weitere Vorteile und Einzelheiten der Erfindung werden aus der Beschreibung der beigefügten Zeichnungen ersichtlich. Es zeigen:

[0017] Fig. 1 schematische Drauf- und Seitenansichten einer erfindungsgemäßen Blutbeutel-Kassette, und

[0018] Fig. 2 schematische Drauf- und Seitenansichten einer herkömmlichen Blutbeutel-Kassette (Stand der Technik).

[0019] Gemäß der ersten Ausführungsform der Erfindung besteht eine Blutbeutel-Kassette 10 aus zwei Kassettenplatten 11, 12 und der flexiblen Außenhülle 30 (siehe Fig. 1). Die Kassettenplatten 11, 12 werden durch Metallbleche (z. B. aus Aluminium oder Kupfer) mit seitlich aufgebohrten Rändern gebildet. Eine der Kassettenplatten 11, 12 besitzt geringere Ausmaße, so dass im zusammengesetzten Zustand die aufeinanderzuweisenden Ränder der Kassettenplatten ineinander greifen und die Ränder der kleineren Kassettenplatte auf dem inneren Boden der größeren Kassettenplatte aufliegen. Im zusammengesetzten Zustand wird durch die Kassettenplatten eine Aufnahme (Container) für einen Blutbeutel 20 gebildet, dessen Grundfläche durch die Fläche der Kassettenplatten und dessen Tiefe durch die Höhe der abgewinkelten Plattenränder gebildet wird. Zur Aufnahme einer einfrierfertigen Erythrozytensuspension (etwa 400 ml aus dem mit einem Kryoadditiv versetzten Erythrozytenkonzentrat aus einer Vollblutspende) kann der innere Abstand der Kassettenplatten bspw. 7 mm betragen.

[0020] An einem Ende einer der Kassettenplatten kann ein Vorsprung 13 mit zusätzlichen Einrichtungen zur Handhabung der Blutbeutelkassette 10 vorgesehen sein, wie sie an sich bekannt sind. Dies ist allerdings kein zwingendes Merkmal der Erfindung. Die Kassette 10 kann vielmehr auch ohne Zugriff auf einen gesonderten Vorsprung 13 erfasst und in einer Kryokonservierungsapparatur bewegt werden.

[0021] Als Halterungseinrichtung ist in Fig. 1 die flexible

Außenhülle 30 vorgesehen. Die Außenhülle 30 ist in der Schnittansicht aus Übersichtlichkeitsgründen teilweise mit einem geringen Abstand von den Kassettenplatten 11, 12 eingezzeichnet, liegt in der Praxis jedoch fest auf der Oberfläche der Kassettenplatten 11, 12 auf. Beim dargestellten Ausführungsbeispiel wird die Außenhülle 30 durch einen Folienschlauch gebildet, der an den seitlichen Enden der Kassettenplatten 11, 12 gas- und flüssigkeitsdicht verschlossen ist. Der Folienschlauch ist bspw. entlang der gepunktet gezeichneten Linien 31, 32 (Schweißnähte) verschweißt.

[0022] Die Außenhülle besteht bspw. aus elastischer Polyurethan-Folie, mit einer Dicke von z. B. 0.02 bis 0.04 mm. Es können alternativ aber auch andere geeignete Kunststofffolien verwendet werden, mit denen die Kassettenplatten 11, 12 ausreichend sicher und fest zusammengehalten werden. Alternativ besteht die erfindungsgemäße Außenhülle aus einem elastischen, gummiartig dehnbaren Folienschlauch, der über die geschlossene Kassette gezogen werden kann und die Platten zusammenzieht. Ein Evakuieren der Außenhülle wäre in diesem Fall nicht erforderlich.

[0023] Gemäß einer abgewandelten Gestaltung der erfindungsgemäßen Blutbeutel-Kassette wird die Außenhülle 30 nicht durch ein Schlauchstück, sondern durch einen mindestens einseitig geschlossenen Kunststoffbeutel gebildet, dessen Zuschnitt und Maße gerade so gewählt sind, dass die zusammengesetzten Kassettenplatten 11, 12 mit dem Blutbeutel 20 in den Beutel eingeführt und in diesem formschlüssig gehalten werden. Falls in der Kryokonservierungsanlage und einer Blutbank die räumliche Orientierung des Beutels erhalten bleibt, ist es nicht zwingend erforderlich, diesen zu verschließen. Andernfalls kann wie bei der Darstellung in Fig. 1 eine Verschweißung des Beutels vorgesehen sein.

[0024] Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird die Außenhülle 30 evakuiert. Hierzu ist die Außenhülle ggf. mit einem Entlüftungsstutzen 33 (in Fig. 1 gestrichelt gezeichnet) ausgestattet. Nach Einbringung der Kassettenplatten mit dem Blutbeutel in die beutel- oder schlauchförmige Außenhülle und deren Verschluss wird das Innere der Hülle auf einen geringfügigen Unterdruck evakuiert, so dass der äußere Luftdruck die Außenhülle auf die Kassettenplatten presst.

[0025] Zur Beschleunigung der Evakuierung kann erfindungsgemäß vorgesehen sein, dass die Außenseiten der Kassettenplatten eine Oberflächenstruktur besitzen, die auch bei eng aufliegender Außenhülle die Abfuhr von Luft aus der Außenhülle sicherstellt. Die Strukturierung wird vorzugsweise durch eine am Außenrand der Kassettenplatten umlaufende Nut 14 (siehe Fig. 1) gebildet. Die (Entlüftungs-)Nut 14 und der Entlüftungsstutzen 33 sind relativ zueinander so positioniert, dass der Entlüftungsstutzen 33 über der Nut 14 angeordnet ist. Die Nut kann auch auf den Außenseiten mit Anstand vom Rand verlaufen.

[0026] Der Entlüftungsstutzen 33 kann simultan zu seiner Funktion als Verbindungsteil mit einer Pumpeinrichtung auch als Griff- oder Klemmstück zur Handhabung der Kassette in einer Kryokonservierungsanlage verwendet werden.

[0027] Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung werden die Kassettenplatten jeweils von einer Plattenhülle umschlossen (nicht dargestellt). An jeder Kassettenplatte ist eine äußere, die Kassettenplatte vollständig umgebende Hülle aus Kunststoffmaterial vorgesehen. Jede Plattenhülle besitzt eine größere Fläche als die jeweils aufgenommene Kassettenplatte. Auf allen Seiten der Kassettenplatten ragt die Plattenhülle über den Plattenrand hinaus.

[0028] Die gegenseitige Verbindung der im zusammengesetzten Zustand aneinanderliegenden Ränder der Plattenhüllen erfolgt bspw. durch Verschweißen. Alternativ können, insbesondere wenn es auf die Evakuierung der Umhüllung nicht

ankommt, die Ränder der Plattenhüllen auch mit einer Reißverschlussverbindung gekoppelt werden.

[0028] Gemäß einer weiteren Abwandlung kann als erfindungsgemäße Außenhülle auch lediglich eine Plattenhülle vorgeschen sein, die beide Kassettenplatten planar nebeneinander liegend aufnimmt. Im zusammengesetzten Zustand werden die Kassettenplatten aufeinander liegend angeordnet. In diesem Zustand werden die dann noch freien Räder der Plattenhülle miteinander verklebt oder verscheißen.

[0029] Erfindungsgemäß kann auch vorgesehen sein, dass mindestens ein Rand der Plattenhülle mit einem im zusammengelegten Zustand der Kassette benachbarten Rand nach Art eines dehnbaren Balgs verbunden sind. Zur Einbringung des Blutbeutels werden die Kassettenplatten unter Ausdehnung des Balges (Faltenbalg) auseinandergedrückt. Nach dem Einlegen des Blutbeutels erfolgt ein festes Verschweißen der Außenhülle, so dass die Kassettenplatten fest aneinanderliegend gehalten werden.

[0030] Auch bei der Bildung der erfindungsgemäßen Außenhülle aus einer oder zwei Plattenhüllen kann eine Evakuierung der Außenhülle vorgesehen sein, wie es oben beschrieben wurde.

[0031] Ein besonderer Vorteil der Erfindung zeigt sich bei Betrachtung der mit der erfindungsgemäßen Blutbeutel-Kassette erzielbaren Einfrierergebnisse. Als Parameter für die Beurteilung des Erfolgs eines Einfriervorgangs kann die Hämolyserate der wieder aufgetauten Erythrozyten verwendet werden. Die Hämolyserate gibt an, welcher Prozentsatz der untersuchten Zellen durch den Einfriervorgang geschädigt wurden. Es hat sich gezeigt, dass mit einer herkömmlichen Kassette (ohne die erfindungsgemäße Außenhülle) medizinisch nicht tolerable Hämolyseraten auftreten. Bei Einsatz der erfindungsgemäßen Außenhülle, insbesondere bei der Gestaltung mit vollständig eingeschlossenen Kassettenplatten ergibt sich eine erhebliche Verbesserung der Hämolysewerte, wodurch Kryokonserven nicht nur wirtschaftlich, sondern auch mit medizinisch tolerablen Hämolyseergebnissen hergestellt werden können.

[0032] Ein weiterer Vorteil der Erfindung besteht darin, dass insbesondere bei Evakuierung der Außenhülle die Kassettenplatten nicht gesondert ausgerichtet werden müssen.

[0033] Die in der vorstehenden Beschreibung, den Ansprüchen und den Zeichnungen offenbarten Merkmale der Erfindung können sowohl einzeln als auch in beliebiger Kombination für die Verwirklichung der Erfindung in ihren verschiedenen Ausgestaltungen von Bedeutung sein.

Patentansprüche

1. Blutbeutel-Kassette (10) für die Kryokonservierung von Blutproben, die zwei Kassettenplatten (11, 12), die im zusammengesetzten Zustand eine Aufnahme für einen Blutbeutel (20) bilden, und eine Halterungseinrichtung umfasst, die die Kassettenplatten zusammenhält, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Halterungseinrichtung durch eine flexible Außenhülle (30) gebildet wird, die die Kassettenplatten (11, 12) umschließt.
2. Blutbeutel-Kassette gemäß Anspruch 1, bei der die Außenhülle (30) einen Beutel bildet, der die Kassettenplatten umgibt.
3. Blutbeutel-Kassette gemäß Anspruch 2, bei der die Außenhülle einen Entlüftungsstutzen (33) zur Evakuierung aufweist und im evakuierten Zustand einen Beutel bildet, der unter Wirkung des äußeren Luftdruckes auf den Kassettenplatten aufliegt.
4. Blutbeutel-Kassette gemäß Anspruch 2 oder 3, bei der die Außenhülle durch einen Folienschlauch gebildet wird, in dem die Kassettenplatten angeordnet sind

und der an seinen Enden verschweißt ist.

5. Blutbeutel-Kassette gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der die Außenhülle mit einer Halte lasche versehen ist.

6. Blutbeutel-Kassette gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der die Kassettenplatten (11, 12) auf ihren Außenseiten jeweils eine am äußeren Rand umlaufende Nut (14) aufweisen.

7. Blutbeutel-Kassette gemäß Anspruch 1, bei der die Außenhülle durch mindestens eine die Kassettenplatten beidseitig umgebende Plattenhülle aus einem Kunststoffmaterial gebildet wird.

8. Blut-Kryokonserve, die eine Blutbeutel-Kassette gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche und einen Blutbeutel enthält.

9. Verfahren zur Herstellung einer Blut-Kryokonserve, bei dem ein Blutbeutel mit einer Blutspende zwischen Kassettenplatten (11, 12) angeordnet wird, die eine Aufnahme für einen Blutbeutel (20) bilden, die Kassettenplatten (11, 12) durch eine äußere Halterungseinrichtung miteinander verbunden und der Verbund aus Kassettenplatten (11, 12) und Blutbeutel in einem Kühlmittel eingefroren werden, dadurch gekennzeichnet, dass als Halterungseinrichtung eine flexible Außenhülle (30) verwendet wird, die über die Kassettenplatten gestreift wird, so dass diese zusammenhalten, und die flexible Außenhülle (30) oder der Verbund aus Außenhülle und Kassettenplatten vor dem Einfrieren des Verbundes aus Kassettenplatten (11, 12) und Blutbeutel evakuiert wird, so dass die Außenhülle (30) unter Wirkung des äußeren Luftdruckes die Kassettenplatten (11, 12) zusammendrückt.

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen

- Leerseite -

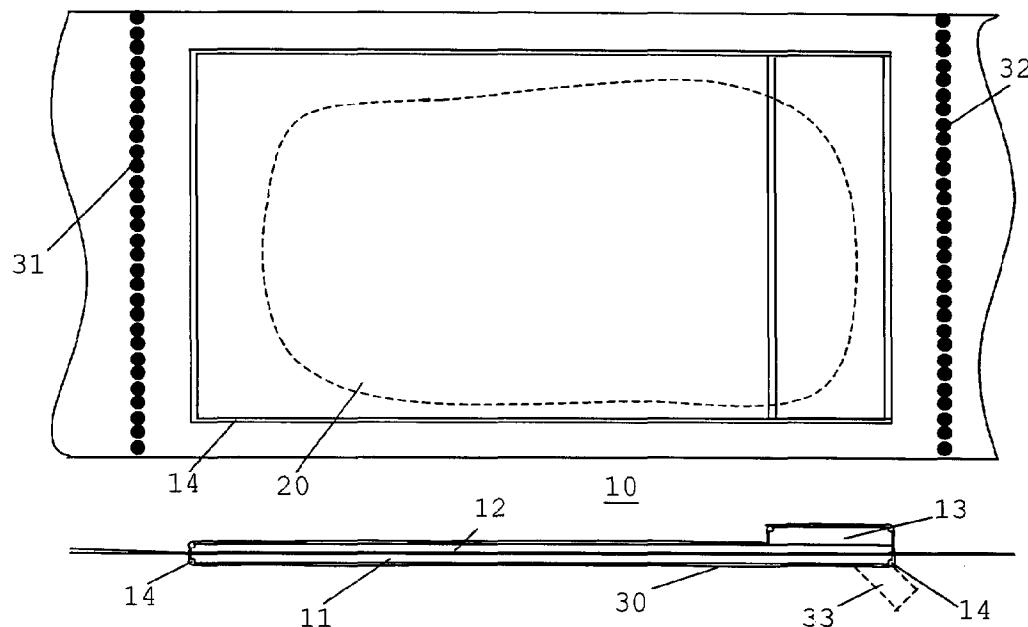
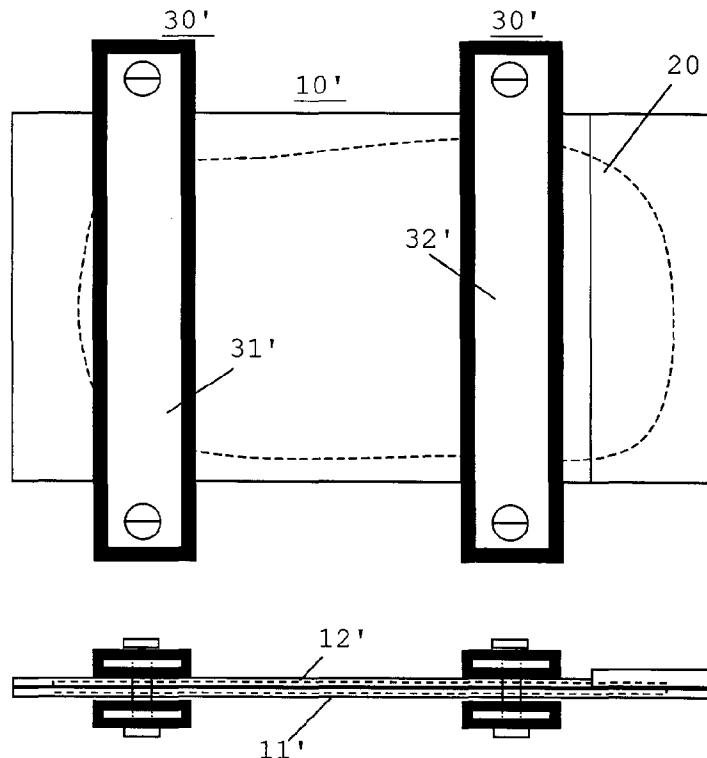


Fig. 1

Fig. 2
(Stand der Technik)